

Máster Universitario en Neurociencia
Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Complutense de Madrid
Trabajo de Fin de Máster

ESTABILIDAD DEL ESPECTRO DE POTENCIA EN *RESTING STATE*: UN ESTUDIO DE FIABILIDAD CON MAGNETOENCEFALOGRAFÍA



María del Carmen Martín-Buro García de Dionisio

Tutor: Dr. Fernando Maestú Unturbe

Dpto. de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos),
Facultad de Psicología Universidad Complutense de
Madrid

Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional (UCM-UPM)
Centro de Tecnología Biomédica,
Universidad Politécnica de Madrid

Calificación: Sobresaliente (9.9)

Septiembre, 2014

Estabilidad del espectro de potencia en *resting state*: un estudio de fiabilidad con Magnetoencefalografía

Power spectrum stability in resting state: a reliability study with Magnetoencephalography

Memoria del Trabajo de Fin de Máster que presenta

María del Carmen Martín-Buro García de Dionisio

Dentro del itinerario de Neurociencia Cognitiva del Master Universitario en Neurociencia de la Universidad Complutense de Madrid en la convocatoria de septiembre de 2014

Fdo. María del Carmen Martín-Buro García de Dionisio

Dirigido por el Doctor

Fernando Maestú Unturbe

Fdo. Dr. Fernando Maestú Unturbe

Instituciones en las que ha sido realizado:

Dpto. de Procesos Básicos II, Facultad de Psicología,
Universidad Complutense de Madrid.

Laboratorio de Neurociencia Cognitiva y Computacional (UCM-UPM),
Centro de Tecnología Biomédica, Universidad Politécnica de Madrid.

Agradecimientos

sincronizar.

1. *tr. Hacer que coincidan en el tiempo dos o más movimientos o fenómenos (RAE, 2014)*

El presente trabajo es el resultado de la sincronización de varios fenómenos:

Un intenso aprendizaje, parte muy importante del cual se debe a la paciencia y dedicación de Pilar Garcés. Este trabajo no habría sido posible sin su inestimable ayuda.

La colaboración en la búsqueda de participantes y los consejos teóricos y técnicos de Ricardo Bruña.

El apoyo y el tiempo compartido desde el primer día con David López-Sanz en la MEG.

La oportunidad brindada por Fernando Maestú y mis compañeros de laboratorio de formar parte de este grupo, así como toda la confianza depositada en mí desde el principio.

Por último, el incondicional soporte de mi familia, la constante escucha, el ánimo y la serenidad de Emilio.

Gracias.

Septiembre, 2014

Índice de contenidos

Agradecimientos	i
Índice de contenidos	ii
Resumen	iii
Abstract.....	iv
Lista de abreviaturas	v
Índice de figuras y tablas	vi
<i>Figuras.....</i>	<i>vi</i>
<i>Tablas.....</i>	<i>vi</i>
1. Introducción.....	1
1.1. <i>Las oscilaciones cerebrales</i>	<i>1</i>
1.2. <i>Resting state: ¿Qué hace el cerebro cuando no hace “nada”?.....</i>	<i>3</i>
1.3. <i>Generación de la señal: bases electrofisiológicas de la MEG.</i>	<i>5</i>
2. Planteamiento del problema	7
2.1. <i>Estabilidad de las medidas de la actividad cerebral en resting state.</i>	<i>7</i>
2.2. <i>Objetivo e hipótesis</i>	<i>10</i>
3. Materiales y métodos.....	11
3.1. <i>Participantes.....</i>	<i>11</i>
3.2. <i>Adquisición de la señal.....</i>	<i>11</i>
3.3. <i>Preprocesamiento</i>	<i>12</i>
3.4. <i>Análisis espectral</i>	<i>13</i>
3.5. <i>Relación señal/ruido.....</i>	<i>13</i>
3.6. <i>Análisis estadístico.....</i>	<i>13</i>
4. Resultados	15
4.1. <i>Relación señal/ruido (SNR).....</i>	<i>15</i>
4.2. <i>Estabilidad para cada condición, zona y banda</i>	<i>16</i>
4.3. <i>Relación del coeficiente de correlación intraclase con la señal/ruido</i>	<i>18</i>
5. Discusión	20
6. Conclusiones.....	25
Referencias.....	27

Resumen

La sincronización de las oscilaciones cerebrales se produce incluso en ausencia de tarea, por eso, el *resting state* está aportando interesantes vías de estudio de los procesos normales y patológicos. Dada la creciente necesidad por utilizar las medidas derivadas de las señales MEG en *resting state* como biomarcadores clínicos o en la evaluación de tratamientos, es necesario garantizar su fiabilidad. En este estudio se ha investigado por primera vez la fiabilidad de las medidas espectrales derivadas de registros MEG explorando la estabilidad en *resting state* de la potencia de 10 sujetos sanos en tres sesiones con un intervalo test-retest de 7 días. A partir de las señales MEG de cada sujeto y sesión se calculó el espectro de potencia de 1 a 100Hz en cada sensor, y como medida de fiabilidad se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (ICC). Para explorar cómo afecta la intensidad de la señal a la estabilidad, se registró la señal de la cámara vacía en cada sesión de registro y se calculó la relación señal/ruido (SNR). La potencia espectral en MEG es muy estable en las bandas de frecuencia α , β y θ , y menos estable en δ y γ -2. Con respecto a la distribución de la estabilidad, la señal capturada en la zona frontal del equipo MEG fue la menos estable a través de todas las bandas de frecuencia. La estabilidad mostró cierta tendencia a disminuir conforme disminuye la SNR; este efecto es parcial, ya que los ritmos cerebrales estables mostraron un alto ICC incluso con baja SNR. En conjunto, estos resultados sugieren que las medidas espectrales en *resting state* con MEG son suficientemente fiables para ser consideradas en futuros estudios longitudinales sobre cambios en la actividad cerebral.

Palabras clave: Coeficiente de correlación intraclase, Espectro de potencia, Fiabilidad, Magnetoencefalografía, *Resting state*, Ritmos cerebrales.

Abstract

Power spectrum stability in resting state: a reliability study with MEG

The synchronization of cerebral oscillations takes place even in the absence of task, for that reason, resting state provides interesting lines of study of normal and pathological processes. Given the increasing necessity to use the measures derived from MEG signals in resting state as clinical biomarkers or in the evaluation of treatments, it is necessary to guarantee its reliability. In this study, the reliability of spectral measures derived from MEG recordings is investigated for the first time by means of exploring resting state stability of the power spectrum of 10 healthy subjects in three sessions with 7 days test-retest interval. The power spectrum from 1 to 100Hz was calculated for each subject, session and sensor, and intraclass correlation coefficient (ICC) was used as a measure of test-retest reliability. In order to explore how intensity of the signal affects to the reliability, empty room was recorded in each session, and the signal-to-noise ratio (SNR) was calculated. Spectral power in MEG was very reliable in α , β and θ frequency bands, and less reliable in δ and γ -2. With regard to reliability distribution, sensors covering the frontal area of the scalp were less stable in all frequency bands. The reliability showed a certain trend to fall as the SNR diminishes; this effect was partial, since stable cerebral rhythms show high ICC values even with very low SNR. Overall, these results suggest that spectral measures in resting state with MEG are sufficiently reliable to be considered for future longitudinal studies of brain activity changes.

Key words: Brain rhythms, Intraclass correlation coefficient, Magnetoencephalography, Power spectrum, Reliability, Resting state.

Lista de abreviaturas

BOLD	<i>Blood oxygen level dependent</i>
DAN	<i>Dorsal attention network</i>
DMN	<i>Default mode network</i>
DTI	<i>Diffusion tensor imaging</i> , Imagen con tensor de difusión
DPSS	<i>Discrete prolate spheroidal sequences</i>
ECoG	Electrocorticografía
EEG	Electroencefalografía
EOG	Electrooculograma
HPI	<i>Head position indicators</i>
ICC	<i>Intraclass correlation coefficient</i> , Coeficiente de correlación intraclase
iEEG	EEG intracraneal
MEG	Magnetoencefalografía
PET	<i>Positron emission tomography</i> , Tomografía por emisión de positrones
RMf	Resonancia Magnética Funcional
SNR	<i>Signal to noise ratio</i> , Relación señal/ruido
tSSS	<i>Temporal Signal Space Separation</i>
SQUID	<i>Superconducting Quantum Interference Devices</i>

Índice de figuras y tablas

Figuras

Figura 1. Corriente eléctrica generada por los potenciales postsinápticos en la dendrita apical y el campo magnético asociado	6
Figura 2. Eliminación de ruido externo mediante el método tSSS.....	12
Figura 3. Procedimiento	14
Figura 4. Agrupación de los sensores en cinco regiones.	14
Figura 5. Media de SNR en todos los registros en función de la frecuencia promediado para cada zona	15
Figura 6. Distribución de la señal/ruido (SNR) en el espacio de sensores en <i>resting state</i> con los ojos cerrados.....	16
Figura 7. Diagrama de dispersión de la potencia espectral en banda α y zona occipital en las tres sesiones de registro con los ojos cerrados y la cámara vacía.....	17
Figura 8. Distribución de los valores de ICC en el espacio de sensores en todas las bandas de frecuencia en <i>resting state</i> con los ojos abiertos y los ojos cerrados..	18
Figura 9. ICC y SNR para las cinco zonas del casco a través de las siete bandas de frecuencia con los ojos cerrados	19
Figura 10. ICC y SNR para las cinco zonas del casco a través de las siete bandas de frecuencia con los ojos abiertos.....	19

Tablas

Tabla 1. SNR medio en cada condición, zona y banda de frecuencia.....	15
Tabla 2. Valores de ICC para la potencia media en cada condición, zona y banda de frecuencia	17

1. Introducción

1.1. Las oscilaciones cerebrales

El cerebro humano es un sistema complejo que permite la adaptación a un ambiente en constante cambio. Para ello, es fundamental que se produzcan cambios rápidos en la arquitectura funcional de las redes cerebrales, por lo que se requieren mecanismos flexibles y dinámicos que involucren a varias regiones cerebrales. Percibir, recordar, hablar o emocionarse implica el funcionamiento conjunto e integrado de diferentes regiones, por esta razón, la actividad sincronizada de las redes cerebrales se empieza a considerar como la “tierra media” (Buzsáki, 2006) entre nuestro conocimiento sobre la actividad individual de las neuronas y el comportamiento.

Las oscilaciones cerebrales son fluctuaciones periódicas en la excitabilidad de grupos de neuronas, estos grupos funcionales de neuronas o microcircuitos oscilan de forma sincronizada y crean diferentes patrones rítmicos. La sincronización de las oscilaciones neuronales sirve como mecanismo de coordinación y comunicación entre las poblaciones neuronales que se reclutan en un proceso cognitivo, de tal forma que crean precisas ventanas temporales para la transmisión y representación de información (Schnitzler y Gross, 2005). Estas oscilaciones muestran variaciones espaciotemporales tanto por la actividad espontánea del cerebro como con tareas cognitivas o conductuales (Akam y Kullmann, 2014) que permiten reclutar regiones distantes del cerebro y sustentar procesos cognitivos como la percepción, la memoria e incluso la conciencia (Başar et al., 2001; Buzsáki y Draguhn, 2004).

Las oscilaciones cerebrales han sido clásicamente categorizadas en cinco bandas de frecuencia: δ (0.5-3.5 Hz), θ (4-7 Hz), α (8-12 Hz), β (13-30 Hz) y γ (>30 Hz). En general, estas bandas de frecuencia se han dividido en dos categorías, por un lado δ , θ y α , se consideran ritmos de procesamiento global por reclutar extensas regiones cerebrales y poblaciones neuronales distribuidas; y por otro, las oscilaciones de baja amplitud y alta frecuencia como β y γ se consideran de procesamiento local ya que parecen limitarse a un área cerebral concreta (Knyazev, 2012).

El primer ritmo cerebral fue descrito entre los 8 y 12 Hz por Hans Berger en 1924 y lo denominó con la letra griega α . Estas oscilaciones son generadas fundamentalmente por el tálamo y son el resultado de interacciones recíprocas entre neuronas excitatorias e inhibitorias. La actividad de α está corticalmente extendida aunque aparece fundamentalmente en la corteza visual y puede ser bloqueada o atenuada por algunas condiciones como abrir y mover los ojos, imaginar escenas visuales o el cálculo mental

(Buzsáki, 2006). Emerge preponderantemente en *resting state*, aunque también está implicado en otros procesos cognitivos y de comunicación cortical, por ejemplo durante el mantenimiento en memoria operativa (Roux y Uhlhaas, 2014). Siguiendo la hipótesis de la sincronización de la inhibición, estas oscilaciones pueden estar implicadas en la inhibición de regiones cerebrales no necesarias para la ejecución de una tarea (Roux y Uhlhaas, 2014).

El ritmo δ (0.5-4 Hz) es generado tanto por redes corticales como tálamo-corticales (Sauseng y Klimesch, 2008) y ha sido ampliamente investigado en el estudio del sueño por ser la oscilación característica de la fase 3 del sueño NREM (Buzsáki, 2006). No obstante, este ritmo también parece tener un papel funcional en procesos de vigilia como la atención, la detección de estímulos inesperados, el sistema de recompensa (Knyazev, 2012) e incluso el procesamiento sintáctico del lenguaje (Sauseng y Klimesch, 2008).

El ritmo θ (4-8 Hz) es uno de los ritmos mejor estudiados en el cerebro del mamífero. Estas oscilaciones son particularmente prominentes en el sistema hipocampo-entorrinal, aunque también se han registrado en la corteza prefrontal, la amígdala y la corteza visual. En el hipocampo, son generadas por neuronas glutamatergicas y GABAérgicas, y se han propuesto varias estructuras como marcapasos de este ritmo, entre ellas el septum, que podría actuar como modulador de las señales GABAérgicas mediante inputs colinérgicos. En humanos, parece jugar un papel importante en la formación y recuperación de recuerdos espaciales (Wang, 2010) y en procesos de memoria declarativa y episódica (Sauseng y Klimesch, 2008; Roux y Uhlhaas, 2014). Por otro lado, cuando emerge de las estructuras frontales de la línea media se ha relacionado con la monitorización comportamental, la evaluación de los beneficios de una respuesta, la novedad, los errores y el control cognitivo (Cavanagh y Frank, 2014).

El ritmo β (15-30 Hz) fue observado por primera vez por Berger en la corteza motora primaria. Posteriormente se ha observado, tanto en primates como en humanos, durante la preparación del movimiento y el control inhibitorio del sistema motor: aumenta cuando se detiene la respuesta y disminuye cuando se inicia el movimiento. Igualmente, las oscilaciones en esta banda de frecuencia parecen estar implicadas en la integración sensoriomotora y los procesos *top-down* (Sauseng y Klimesch, 2008; Wang, 2010).

El ritmo γ (30-95 Hz) ha recibido especial atención porque su relación con funciones cognitivas de alto nivel parece más evidente que en el resto de frecuencias (Bartos et al., 2007). Estas oscilaciones han sido descritas en muchas áreas del neocórtex, el hipocampo, estriado, bulbo olfatorio y el tálamo entre otras. Todas estas regiones se caracterizan por la

presencia de interneuronas inhibitorias que actúan en los receptores GABA_A (Buzsáki y Wang, 2012). Desde el punto de vista fisiológico, las oscilaciones γ son buenas candidatas para explicar la eficiencia de la comunicación neuronal: como la duración de un potencial postsináptico es aproximadamente 10 ms, ésta es la ventana temporal óptima para que se produzca la integración de los distintos impulsos que recibe la neurona. Si las oscilaciones γ tienen una duración entre 10 y 30 ms podrían permitir una sincronización más ajustada y precisa que con oscilaciones más lentas para la comunicación entre neuronas (Jensen et al., 2007; Buzsáki y Wang, 2012). Además, como las oscilaciones γ tienen una vida corta parecen ser útiles para identificar la actividad de circuitos locales (Buzsáki y Wang, 2012). Desde el punto de vista funcional, se ha propuesto como mecanismo para el ligamiento de diferentes características sensoriales en una única experiencia coherente, la plasticidad sináptica dependiente del patrón de disparo, la codificación y recuperación a largo plazo, la atención dirigida y el mantenimiento en memoria operativa (Jensen et al., 2007).

Aunque se han presentado brevemente las funciones que han sido relacionadas con cada ritmo cerebral, es importante señalar que no es muy probable que esta asunción refleje el verdadero funcionamiento del cerebro. De hecho, se ha demostrado que las neuronas tienen capacidad para oscilar en múltiples frecuencias y no es habitual que muestren oscilaciones puras, de esta forma parece que es la coexistencia y competición de ritmos cerebrales la que estaría asociada con diferentes funciones y estados cerebrales (Mantini et al., 2007).

1.2. *Resting state: ¿Qué hace el cerebro cuando no hace “nada”?*

Durante mucho tiempo el estudio de la actividad del cerebro se ha centrado en la observación de la actividad evocada, es decir, de los cambios asociados a la presentación controlada de estímulos. Sin embargo, el cerebro no sólo tiene capacidad para procesar información, también puede generar información gracias a su actividad endógena y espontánea. Como resultado de esta dinámica, la “representación” del ambiente consiste en ajustar continuamente los patrones internos mediante las influencias externas, es decir, mediante la experiencia (Buzsáki, 2006). En el contexto de la experimentación, la condición de *resting state* se caracteriza por la ausencia de presentación estimular, tarea o conducta (Biswal, 2012; Snyder y Raichle, 2012). Por esta razón, se ha descrito esta condición como una situación “descontrolada”, no constreñida o menos restringida que los paradigmas convencionales en neurociencia cognitiva (Snyder y Raichle, 2012), pero que, lejos de ser una desconexión del sistema cognitivo o “ruido fisiológico” del cerebro, se está erigiendo como una interesante vía de estudio de los procesos cognitivos.

Las primeras redes en *resting state* comenzaron a describirse a partir de registros con RMf en sujetos humanos despiertos y relajados. Una de las primeras preguntas que se plantea es si la actividad espontánea se puede considerar de la misma forma que la actividad derivada de los paradigmas sensoriales, motores y cognitivos o por el contrario, se trata de algún tipo de ruido y no guarda relación con estos procesos. De Pasquale et al. (2010) detallan, en primer lugar, que las fluctuaciones en *resting* ($>0.1\text{Hz}$) de la señal BOLD (*blood oxygen level dependent*) son temporalmente coherentes entre regiones, al igual que ocurre con las redes evocadas. Las áreas motoras, por ejemplo, muestran fluctuaciones coherentes incluso en ausencia de una tarea motora, y de la misma forma, se han identificado redes en *resting* relacionadas con la visión, el lenguaje y la atención. Una de las redes que más atención está recibiendo en la actualidad es la denominada *default mode network* o red por defecto (DMN), un conjunto de regiones cuya actividad disminuye cuando se presenta una tarea que requiere atención (Leonardi et al., 2013). En segundo lugar, las diferencias en las redes en *resting state* parecen correlacionar con el aprendizaje y las habilidades cognitivas de sujetos sanos o enfermos (de Pasquale et al., 2010; Leonardi et al., 2013). Por estas razones, la actividad espontánea en *resting* representa un aspecto fundamental de la fisiología cerebral y la psicología.

Algunas de estas redes han sido exploradas mediante la combinación de técnicas de neuroimagen como la RMf y la MEG. Esta aproximación ha revelado fuertes correlaciones entre las redes en *resting state* con RMf y la potencia en θ , α y β con MEG; siendo mucho más débiles en γ (de Pasquale et al., 2010). Cuando se ha relacionado la topografía de la potencia en MEG con las regiones principales de la DMN (giro angular, el precúneo, el temporal anterior y el cortex prefrontal medial) halladas con RMf han sido las bandas θ y α las que más se han ajustado a esta distribución espacial, con mayor correlación en los nodos prefrontales en la banda de frecuencia θ (de Pasquale et al., 2010). No obstante, otros estudios con EEG, han encontrado mayor correlación para las oscilaciones β en esta red (Mantini et al., 2007). El ritmo θ en estructuras prefrontales-hipocámpales ha sido clásicamente relacionado con procesos de memoria, y estos procesos, a su vez, con la DMN (de Pasquale et al., 2010). Otras hipótesis también describen la DMN como la responsable de procesos de introspección, cognición social o simulación mental (Buckner, 2013).

Es razonable pensar que la conectividad estructural o anatómica es más estable o constante que la conectividad funcional, ya que esta última puede reorganizarse en cuestión de milisegundos. Sin embargo, algunos autores han destacado la existencia de cierta relación entre la conectividad estructural y funcional en *resting state* (Deuker et al., 2009; Honey et al., 2009). Aunque se ha demostrado que existen regiones funcionalmente conectadas que

no están necesariamente conectadas anatómicamente mediante proyecciones córtico-corticales, Honey et al. (2009) apuntan a que estas redes se reconfiguran continuamente alrededor de la base anatómica que subyace a ellas.

1.3. *Generación de la señal: bases electrofisiológicas de la MEG.*

La actividad oscilatoria del cerebro se puede registrar mediante técnicas electrofisiológicas sobre la superficie del cráneo con la electroencefalografía (EEG) y la magnetoencefalografía (MEG) o directamente sobre el tejido cerebral con la electrocorticografía (ECoG) y el EEG intracraneal (iEEG). Esta actividad es generada por cualquier membrana excitable (terminal axónico, axón, soma, dendrita y espina) o tipo de corriente transmembrana, desde los rápidos potenciales de acción hasta las lentas oscilaciones de la glía (Buzsáki et al., 2012). No obstante, las propiedades espacio-temporales como la morfología, orientación y sincronización de las células determinan su contribución a la señal registrada en el exterior. De esta forma, la MEG es una técnica de neuroimagen funcional que permite registrar de forma no invasiva los débiles campos magnéticos producidos por la sumación de las corrientes intracelulares –potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios- que tienen lugar en las dendritas apicales de las neuronas piramidales (Maestú et al., 2008; Hansen et al., 2010).

La actividad magnética detectada por la MEG depende de la sincronización o sumación temporal de la actividad de un grupo de neuronas. La probabilidad de que varias neuronas coincidan durante la breve ventana temporal del potencial de acción (<2ms) es muy baja, sin embargo los potenciales postsinápticos excitatorios e inhibitorios que se generan en las dendritas en respuesta a un neurotransmisor duran decenas de milisegundos, esto facilita la sumación temporal y la detección del campo magnético en la superficie del cráneo (Maestú et al., 2008).

La sumación temporal por sí sola no permite explicar la magnitud de los campos magnéticos detectados en el exterior, ya que la contribución de las neuronas a la señal registrada también depende de su morfología y orientación. En primer lugar, según su forma las células pueden ser consideradas de campo abierto o de campo cerrado. Las células de campo abierto son aquellas que tienen el axón a lo largo del mismo eje que el soma como las neuronas piramidales, esta morfología permite la generación de un dipolo cuyos campos magnéticos pueden ser detectados en el exterior (Maestú et al., 2008). La disposición en paralelo de las neuronas piramidales de la corteza cerebral con sus dendritas apicales alineadas en empalizada permiten la generación de un campo magnético coherente –sumación espacial- cuando son activadas con cierto grado de sincronización –sumación temporal- (Hansen et al., 2010). En contraposición, las células de campo cerrado, al emitir

sus dendritas de forma radial, el campo se extiende en todas direcciones dificultando su detección. Aunque es improbable que todas las dendritas de este tipo de células se activen a la vez, el campo generado por una sola dendrita es insuficiente para poder ser registrado (Buzsáki et al., 2012).

En segundo lugar, continuando con las propiedades arquitectónicas que moldean la contribución de las células a la señal detectada con MEG, el plegamiento del cerebro humano implica que las neuronas se distribuyen en los surcos y giros determinando su orientación respecto al cráneo. De esta forma, las dendritas apicales de los giros estarán orientadas perpendicularmente al cráneo, mientras que las de los surcos se orientarán en paralelo. La orientación es relevante en MEG porque los campos magnéticos tienen una orientación perpendicular (Figura 1) con respecto a la corriente eléctrica. Por esta razón, el campo magnético de las neuronas orientadas perpendicularmente al cráneo (giros), al ser paralelo a la superficie, es detectado con mayor dificultad en el exterior (Maestú et al., 2008).

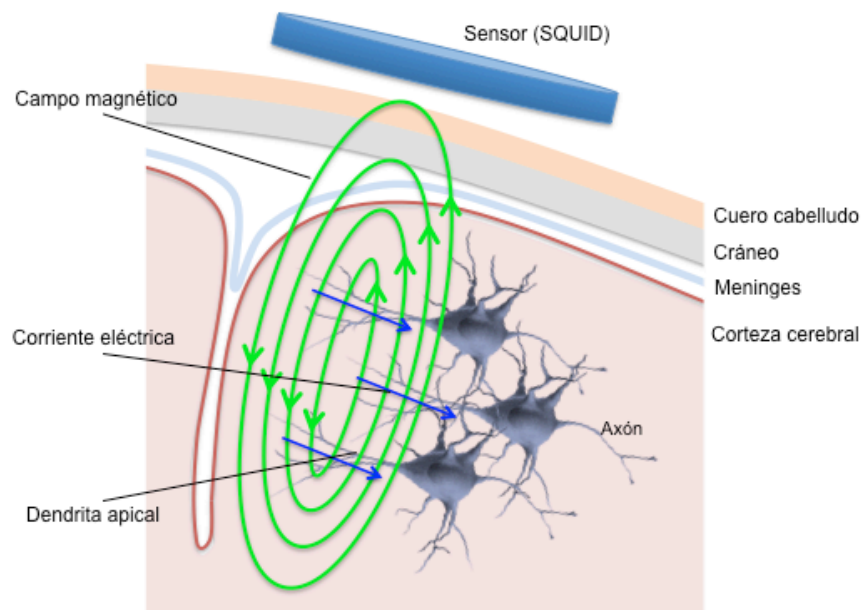


Figura 1. Corriente eléctrica generada por los potenciales postsinápticos en la dendrita apical y el campo magnético asociado. El campo magnético detectado por los sensores (SQUID, *Superconducting Quantum Interference Devices*) tiene una orientación perpendicular a la corriente eléctrica.

A las propiedades espacio-temporales de la actividad cerebral que afectan a la señal registrada con MEG, hay que añadirle un último problema: el ruido magnético. La actividad magnética cerebral es muy débil –del orden de fT– en comparación a la intensidad de las interferencias y el ruido electromagnético ambiental (teléfonos móviles, ordenadores, línea de metro, etc.). Para evitar el ruido magnético externo, el sistema MEG se encuentra aislado en una habitación construida con Mu-metal, un material con alta permeabilidad magnética.

En resumen, la generación de la señal detectada mediante MEG proviene de la sincronización de las corrientes intracelulares de las dendritas apicales de las neuronas piramidales, preferentemente de los surcos de la corteza cerebral (Maestú et al., 2008; Hansen et al., 2010; Buzsáki et al., 2012). Cabe destacar que el registro de esta actividad se realiza con alta resolución temporal, del orden de milisegundos que, al igual que con EEG, permite tomar una medida directa y precisa de la dinámica temporal de la actividad neuronal. A su vez, presenta una resolución espacial relativamente alta (1-2 mm) ya que los campos magnéticos atraviesan las meninges, el cráneo y el cuero cabelludo sin sufrir las distorsiones que sufre la actividad eléctrica. Estas propiedades, junto con el desarrollo de modelos de reconstrucción de fuentes y la no invasividad de la técnica –ya que no requiere la administración de radionucleidos como el PET (Tomografía por emisión de positrones) ni aplicación de grandes campos magnéticos como la RMf (Resonancia Magnética Funcional)– convierten a la MEG en una buena herramienta para contestar a la pregunta ¿cuándo y dónde se produce la actividad en el cerebro humano? (Maestú et al., 2008).

2. Planteamiento del problema

2.1. Estabilidad de las medidas de la actividad cerebral en resting state.

Muchas medidas derivadas de los registros con MEG en *resting state*, como la potencia espectral o los índices de conectividad funcional parecen reflejar los cambios asociados al desarrollo normal y patológico (Tsiaras et al., 2011), trastornos psiquiátricos (Fehr et al., 2001), enfermedades neurodegenerativas (Stam, 2010), y al efecto de tratamientos neuropsicológicos o farmacológicos (Castellanos et al., 2011; Becker et al., 2012). Por ejemplo, en pacientes con Enfermedad de Alzheimer se ha descrito una pérdida de conectividad entre regiones evaluada mediante *Synchronization Likelihood* en las bandas de frecuencia α , β y γ (Stam et al., 2002), mientras que en los análisis espectrales se encuentra un incremento de la potencia en las frecuencias más bajas (Fernández et al., 2006; Verdoorn et al., 2011). La creciente necesidad de utilizar este tipo de medidas como biomarcadores clínicos (Zamrini et al., 2011), junto con el interés por los estudios longitudinales y farmacológicos, hace que muchos investigadores y clínicos se pregunten cómo de estables y fiables son estas medidas.

La fiabilidad se define fundamentalmente como la estabilidad o consistencia de una medida o un test en el tiempo (Weir, 2005), es decir, que la prueba sobre un mismo fenómeno produzca los mismos resultados en ensayos repetidos (test-retest). Si las medidas derivadas de los registros con MEG cambiaran significativamente entre sesiones, los cambios detectados no podrían ser atribuidos a un proceso patológico o al efecto de un fármaco.

Al afrontar el problema de la estabilidad de las medidas electrofisiológicas se ha considerado un amplio repertorio de análisis como la entropía, la coherencia, la complejidad y la potencia espectral. Dentro de este grupo, ha sido la potencia espectral el parámetro que ha obtenido mayores niveles de estabilidad y consistencia en el tiempo con EEG (Gudmundsson et al., 2007), sin embargo su fiabilidad aún no ha sido explorada con MEG. En líneas generales todos los estudios basados en potencia espectral han demostrado alta estabilidad y fiabilidad, siendo de mayor magnitud durante una tarea que durante *resting state* (McEvoy et al., 2000; Fingelkurts et al., 2006), y dentro de esta condición, ligeramente superior con los ojos cerrados (Pollock et al., 1991; Fingelkurts et al., 2006). La estabilidad se ha evaluado utilizando tanto la potencia en las bandas de frecuencia con límites de frecuencia clásicos (Pollock et al., 1991; Burgess y Gruzelier, 1993) como con bandas de frecuencia adaptadas al individuo mediante la detección de los picos en su espectro (McEvoy et al., 2000; Fingelkurts et al., 2006). En conjunto, la aplicación de ambos procedimientos demostró alta estabilidad de las medidas en *resting state*, ya que se obtuvieron valores de fiabilidad entre 0.6 (Fingelkurts et al., 2006) y 0.8 (Pollock et al., 1991; McEvoy et al., 2000). Asimismo, se ha evaluado la fiabilidad de la amplitud de la potencia absoluta y relativa, y algunos resultados muestran que las medidas absolutas son más estables que las relativas (Pollock et al., 1991; Kondacs y Szabó, 1999), mientras que otros no encuentran diferencias (Gudmundsson et al., 2007). Pollock et al. (1991) cuestionan el uso de medidas de potencia relativa por la posibilidad de enmascarar la potencia de algunas frecuencias y recomiendan el uso de medidas absolutas, que además de tener una interpretación directa, presentan mayor grado de reproducibilidad.

En *resting state*, las bandas de frecuencia α y β , seguidas por θ han demostrado ser las más estables bajo diferentes intervalos test-retest. Burgess y Gruzelier (1993), encontraron valores medios de estabilidad de 0.91, 0.90 y 0.86 para α , β y θ respectivamente, transcurridos 40 minutos desde la primera medida. En la misma línea, otros estudios han obtenido una correlación entre la primera y la segunda medida de 0.95 en α y 0.81 en β , con un intervalo de 7 días (McEvoy et al., 2000), y de 0.77, 0.76 y 0.71 para α , β y θ con periodos test-retest de entre 25 y 62 meses (Kondacs y Szabó, 1999). Aunque generalmente α alcanza alta estabilidad en todos los estudios revisados, no siempre ha resultado ser la banda más estable. En algunos estudios, β (Pollock et al., 1991) o θ (Gudmundsson et al., 2007) han obtenido valores de estabilidad similares pero superiores a α . Por último, todos los trabajos revisados coinciden en que las bandas menos estables en *resting state*, parecen ser γ y δ . Con respecto a la distribución de la fiabilidad en el espacio de sensores, Fingelkurts et al., (2006) hallaron con un EEG de ocho canales, una disminución de la

estabilidad desde los sensores frontales hacia los occipitales, sin embargo, otros estudios con más de 20 canales, (McEvoy et al., 2000; Gudmundsson et al., 2007) encuentran el patrón inverso, es decir, una disminución de la fiabilidad en sensores de regiones anteriores.

Aunque la estabilidad de las medidas espectrales con MEG no hayan sido estudiadas hasta el momento, sí se ha analizado, al igual que en otras técnicas como la RMf (Resonancia magnética funcional) o el DTI, (Imagen con tensor de difusión), la fiabilidad de las medidas de conectividad funcional siguiendo la teoría de grafos (Telesford et al., 2013). Deuker et al. (2009) realizaron el primer estudio de fiabilidad entre dos sesiones de MEG con análisis de grafos bajo dos condiciones: *resting* con ojos abiertos y memoria operativa con una tarea n-back. En general, al igual que ocurría con la potencia en EEG, la conectividad de la tarea mostró mayor fiabilidad entre sesiones que la condición de *resting state*. Las únicas bandas de frecuencia que fueron estables de forma estadísticamente significativa fueron α (*Minimum path length*, ICC=0.8) y δ (*Hierarchy*, ICC=0.71). No obstante, cuando en lugar de examinar la eficiencia de la red de forma global se evaluó la fiabilidad a nivel de nodo o sensor, no todos los sensores resultaron igual de fiables. Un ejemplo especialmente interesante es el de las frecuencias altas (γ y β), que a nivel global no resultaron fiables pero cuando fueron examinadas a nivel de nodo resultaron altamente fiables, sobre todo en los sensores frontales y parietales. Para estudiar en profundidad la fiabilidad a nivel de nodo, Jin et al. (2011) se interesaron por las redes locales en el espacio de sensores con MEG en un intervalo de 15 días en *resting state* con los ojos abiertos y cerrados, ya que el estudio previo con MEG sólo exploró esta condición con los ojos abiertos. Al contrario que los trabajos con EEG, estos autores encontraron mayores valores de estabilidad de las medidas de conectividad funcional con los ojos abiertos que cerrados. No obstante, sus resultados por bandas de frecuencia sí son congruentes con los trabajos anteriores ya que encuentran mayores valores de estabilidad en α (ICC=0.6) y β (ICC=0.65), siendo γ la banda menos estable.

Los trabajos anteriormente revisados muestran las propiedades de la estabilidad en base al estado cognitivo del sujeto, la frecuencia y distribución en el espacio de sensores, además de las consideraciones metodológicas pertinentes. Considerando las propiedades dependientes del estado, la mayoría de los autores (McEvoy et al., 2000; Fingelkurts et al., 2006; Deuker et al., 2009) coincide en señalar, que la mayor estabilidad de las oscilaciones cerebrales ante una tarea frente al *resting state* se debe a que la tarea dirige al cerebro hacia una configuración de alerta y procesamiento uniforme para reconfigurar de forma eficaz y rápida las representaciones perceptivas y cognitivas. Por otro lado, la disminución de la estabilidad en *resting* podría estar ocasionada por la disminución de la señal/ruido

dado el impacto de la supresión de α (Deuker et al., 2009) y los artefactos producidos por el parpadeo (Pollock et al., 1991; Deuker et al., 2009). Además, cuando se ha observado el *resting* con los ojos abiertos y cerrados, se ha apreciado una disminución con los ojos abiertos explicada por la presencia de mayor cantidad de artefactos o por tratarse de una activación visual no específica ni dirigida (Fingelkurts et al., 2006; Jin et al., 2011). Considerando las propiedades de la estabilidad en función a la banda de frecuencia, la fiabilidad en las redes de media y baja frecuencia con medidas globales se atribuye a que son oscilaciones fuertemente relacionadas con la conectividad estructural (Deuker et al., 2009) y al efecto de factores genéticos (Smit y Stam, 2008) sobre las redes funcionales dado que algunos trabajos indican, por ejemplo, que el espectro de potencia es altamente heredable (Van Beijsterveldt y Van Baal, 2002). Por otro lado, la baja fiabilidad de γ se debe presumiblemente a que se trata de redes dinámicas y no estacionarias, requeridas durante el procesamiento transitorio y la modulación del comportamiento (Deuker et al., 2009; Jin et al., 2011).

Los resultados de estabilidad anteriormente comentados se han documentado para muestras de niños de 10-13 años (Gasser et al., 1985), sujetos jóvenes entre 19 y 25 años (Burgess y Gruzelier, 1993; Fingelkurts et al., 2006), y sujetos cerca de los 70 años de media de edad (Pollock et al., 1991; Gudmundsson et al., 2007). El sentido de analizar la estabilidad de las medidas derivadas de las técnicas electrofisiológicas y de neuroimagen es su aplicación en la monitorización de la evolución de una enfermedad o su tratamiento. Además, la incidencia de algunas enfermedades alcanza máximos en algunos grupos de edad, por ejemplo, la incidencia de demencia aumenta durante la séptima y octava década de vida (Reitz y Mayeux, 2014). El conocimiento de la estabilidad de diversas técnicas, medidas y tareas en las distintas franjas de edad puede permitirnos seleccionar las más adecuadas para observar los cambios en la actividad cerebral.

2.2. Objetivo e hipótesis

El objetivo de este estudio es evaluar la estabilidad de la potencia espectral de las señales MEG en *resting state* con los ojos abiertos y cerrados. La hipótesis que subyace a este trabajo es que si las medidas espectrales son consistentes en el tiempo para un mismo sujeto, y diferentes del resto de sujetos y del ruido de la cámara vacía (habitación magnéticamente aislada), entonces la potencia espectral en *resting state* registrada con MEG podrá considerarse una medida reproducible, es decir con fiabilidad test-retest. En este experimento se espera que en *resting state* la variabilidad intrasujeto sea menor que la variabilidad intersujetos y la variabilidad de la cámara vacía.

La señal de la cámara vacía no debería ser estable en ningún caso. Además, la relación entre la estabilidad y la relación señal/ruido proporcionará evidencia sobre el efecto de la intensidad de la señal sobre la fiabilidad de las medidas espectrales con MEG.

Con este fin, se han adquirido las señales MEG de 10 sujetos jóvenes sanos tres veces con un intervalo de 7 días entre sesión, además de la señal de la cámara vacía en cada una de las sesiones. La potencia espectral de 1 a 100 Hz de cada sensor en los tres registros de cada sujeto se utilizó para calcular el coeficiente de correlación intraclass (*intraclass correlation coefficient*, ICC) como medida de estabilidad y fiabilidad test-retest. Simultáneamente, para observar si los índices de estabilidad pueden verse afectados por el ruido ambiental, se ha utilizado la señal de la cámara vacía para cada sujeto y sesión para calcular la relación señal/ruido.

3. Materiales y métodos

3.1. Participantes

La muestra estuvo compuesta por 10 sujetos sanos sin antecedentes de enfermedad neurológica, psiquiátrica o endocrina de entre 20 y 40 años (4 hombres y 6 mujeres, edad media \pm DT=26 \pm 6.9 años). Ocho participantes fueron diestros y dos zurdos (Oldfield, 1971), todos participaron voluntariamente, fueron informados del objetivo del estudio y dieron su consentimiento por escrito.

Se realizaron tres sesiones de registros MEG por participante con un intervalo de 7 días entre cada sesión. Para excluir el impacto de los ritmos circadianos se registró a los sujetos a la misma hora del día. Para tomar en consideración otros factores que pueden influir en los registros MEG se solicitó a los participantes que siguieran los mismos hábitos y se aplicó un cuestionario para registrar las horas de sueño, el último consumo de alimento, alcohol, cafeína, teína, fármacos, nivel de estrés, y para las mujeres el momento del ciclo menstrual en el que se encontraban.

3.2. Adquisición de la señal

Los registros MEG se realizaron en el Centro de Tecnología Biomédica (Madrid, España) con el sujeto sentado en una posición confortable dentro de una habitación magnéticamente aislada (Vacuumschmelze GmbH, Hanau, Alemania), con un sistema MEG (Vectorview system, Elekta Neuromag®, Helsinki, Finlandia) de 306 canales formados por 102 grupos de dos gradiómetros planares ortogonales y un magnetómetro, distribuidos por la totalidad de la cabeza. Sólo las señales MEG derivadas de los magnetómetros se utilizaron en los análisis posteriores.

Durante el registro los sujetos eran instruidos para permanecer relajados y moviéndose lo menos posible. Para cada sujeto se registraron 4 minutos con los ojos abiertos mirando un punto de fijación proyectado en el centro de la pantalla y 4 minutos con los ojos cerrados. La cabeza de los participantes fue digitalizada en 3D con el sistema Fastrak Polhemus mediante tres puntos anatómicos de referencia (preauricular izquierdo, derecho y nasion) y la posición de cuatro *coils* o bobinas HPI (*Head Position Indicators*). Estas bobinas fueron utilizadas durante la adquisición de la señal para registrar de forma continua la localización de la cabeza dentro del casco. También se realizó un registro simultáneo de EOG para monitorizar el parpadeo de los sujetos situando dos electrodos verticales en el ojo izquierdo y otro de referencia en el lóbulo de la oreja. Finalizado el registro del participante, se procedió al registro de 2 minutos de la cámara vacía.

La adquisición de la señal se realizó a una frecuencia de muestreo de 1000 Hz con un filtro online paso banda de 0.1-300 Hz.

3.3. Preprocesamiento

En primer lugar, para eliminar el ruido del registro MEG se utilizó el método tSSS –*temporal signal space separation*– con compensación de movimiento (Taulu y Simola, 2006, Maxfilter 2.2 software), un umbral de correlación= 0.9 y una ventana temporal= 10 seg. Este método genera una esfera en base a la forma de la cabeza que ha sido digitalizada y la posición de los *coils* registrada de forma continua durante el registro. A partir de esta esfera se puede separar la actividad registrada en dos: la que ha sido generada en el interior de la cabeza y la que ha sido generada en el exterior, eliminando esta última (Figura 2).

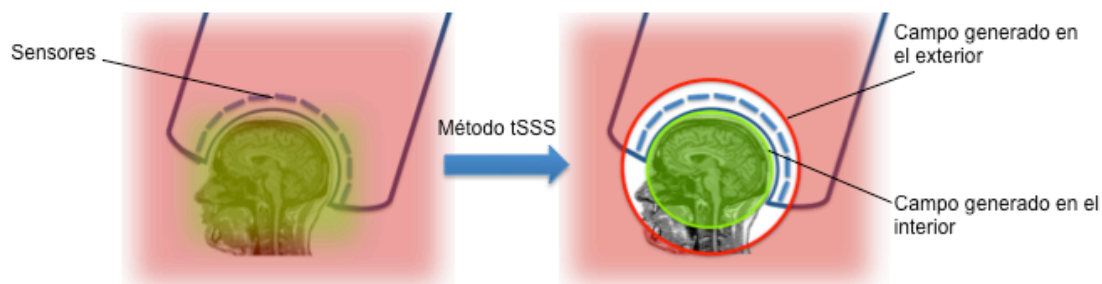


Figura 2. Eliminación de ruido externo mediante el método tSSS (*temporal signal space separation*). Dentro de la habitación magnéticamente aislada hay campos que generan interferencia y distorsionan la señal al solaparse con el campo de interés generado en el interior del casco.

De este proceso se excluyeron aquellos canales que resultaron especialmente ruidosos o que presentaron abundantes saltos o *jumps* durante el registro, la selección de estos canales (siempre <12) se realizó mediante inspección visual de las series temporales. Una vez que se han identificado las componentes de la señal que se originaron dentro de la cabeza, se vuelve a proyectar la señal al espacio de sensores. En este caso se proyectó a

un espacio estándar o *default*, de forma que la posición de los sensores fuera comparable para todos los sujetos.

Después se procedió a la definición de épocas libres de artefactos. Los artefactos son campos magnéticos no generados por actividad cerebral y pueden producirse por *jumps* de los sensores, parpadeos y movimientos musculares u oculares. Los segmentos de las series temporales con artefactos fueron detectados y eliminados automáticamente mediante el paquete de herramientas FieldTrip (Oostenveld et al., 2011) para el software Matlab. Para eliminarlos, la señal continua fue segmentada en fragmentos libres de artefactos de 4 segundos de duración. En cada registro se obtuvo un mínimo de 23 épocas limpias (media=41.7±9.5) en la condición de ojos abiertos, 23 épocas limpias (media=36.5±5.4) en la condición de ojos cerrados y 13 épocas limpias (media=25.7±5.4) en la cámara vacía.

3.4. Análisis espectral

La señal MEG contiene actividad de distintos ritmos cerebrales, una forma de analizarla es mediante el análisis espectral, que permite transformar la señal del dominio del tiempo al dominio de la frecuencia y evaluar la densidad de potencia de cada banda de frecuencia (Carretié, 2001). El espectro de potencia fue obtenido de las series temporales mediante el paquete FieldTrip para todas las épocas libres de artefactos. Las frecuencias de interés fueron definidas en pasos de 0.5 Hz de 1 a 20 Hz y en pasos de 2 Hz de 22 a 100 Hz. Para obtener el espectro de frecuencias contenido en cada época se utilizó el método multitaper basado en secuencias esféricas discretas prolatas (*discrete prolate spheroidal sequences*, DPSS) como *tapers* o ventanas y 1 Hz de suavizado.

3.5. Relación señal/ruido

Para estimar la relación señal/ruido (*signal to noise ratio*, SNR) se utilizaron los registros de 2 minutos de cámara vacía. Se calculó un cociente entre la potencia espectral medida en condición de *resting state* y la registrada con la cámara vacía. Los valores cercanos a 1 indicarían que la potencia en *resting* se puede explicar exclusivamente por el ruido ambiental. Esta estimación permite evaluar el ruido ambiental de la MEG, es decir, el producido por los componentes electrónicos y el resto de maquinaria dentro de la habitación aislada, por tanto subestima la señal/ruido durante el registro de los participantes porque no contempla el ruido biológico.

3.6. Análisis estadístico

Se utilizó el coeficiente de correlación intraclase (ICC) para estimar la reproducibilidad de las medidas. El ICC es un estadístico que analiza la varianza intrasujeto comparada con la

varianza intersujeto. Puede tomar valores entre 0 y 1, siendo 1 la total consistencia de las medidas para cada sujeto, con un valor de significación que evalúa la probabilidad de que la hipótesis nula $ICC=0$ sea cierta. Por tanto, si los valores son cercanos a 1 de forma significativa, el espectro de potencia de los tres registros MEG será estable para cada sujeto de la muestra (McGraw y Wong, 1996).

Se calculó el ICC para cada sensor en el espectro de potencia de 1 a 100 Hz en cada una de las condiciones. En la Figura 3 se muestra una vista esquemática del procedimiento. Para mostrar los resultados se agrupó en las bandas de frecuencia clásicas: δ (2-4 Hz), θ (4-8 Hz), α (8-12 Hz), β -1 (12-20 Hz), β -2 (20-30 Hz), γ -1 (30-45 Hz) y γ -2 (55-95 Hz) y el espacio de sensores se dividió en las zonas que se muestran en la Figura 4. Se aplicó la corrección por Bonferroni mediante la siguiente fórmula $p < 0.05/(7 \times 5)$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con Matlab.

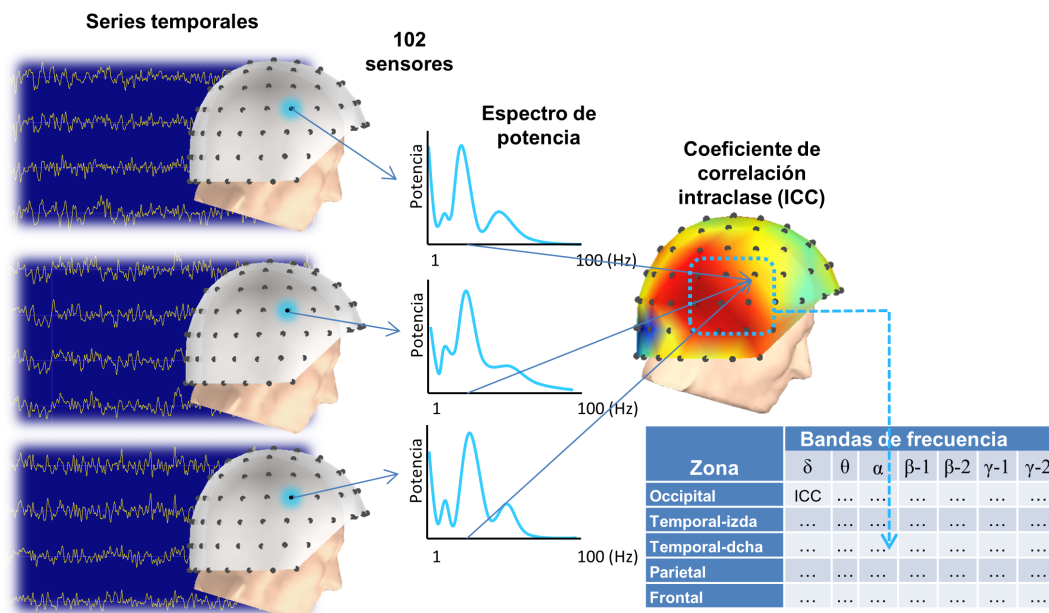


Figura 3. Procedimiento. Los registros de las series temporales en las tres sesiones MEG se utilizaron para calcular el espectro de potencia (1-100Hz) en cada sensor. Para determinar la estabilidad se calculó el coeficiente de correlación intraclase de la potencia espectral de cada sensor. Para presentar los resultados se calculó el ICC de la potencia media para cada zona.

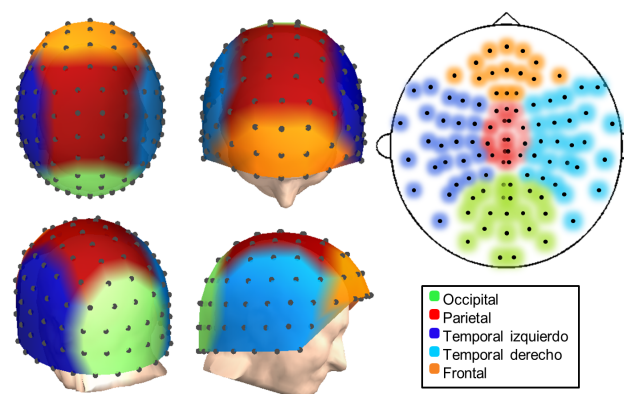


Figura 4. Agrupación de los sensores en cinco regiones.

4. Resultados

4.1. Relación señal/ruido (SNR)

Los resultados del análisis de la relación señal/ruido se presentan en la Tabla 1 y como se muestra en la Figura 5, la SNR fue variando a través de las bandas de frecuencia.

Condición	Zona	Bandas de frecuencia						
		δ	θ	α	β -1	β -2	γ -1	γ -2
Ojos cerrados	Occipital	7.18	12.88	65.31	15.35	7.77	3.26	2.29
	Parietal	9.27	18.03	60.78	20.61	12.87	4.91	2.69
	Temporal-izda	8.96	14.15	42.83	13.84	7.86	3.18	2.00
	Temporal-dcha	7.29	11.51	38.18	11.09	6.23	2.61	1.67
	Frontal	4.26	5.12	6.39	4.39	3.88	2.50	1.91
Ojos abiertos	Occipital	6.16	8.20	20.32	12.67	5.80	3.09	2.33
	Parietal	8.12	12.28	33.99	17.50	11.97	4.60	2.52
	Temporal-izda	11.08	11.90	20.43	12.58	7.55	3.18	2.00
	Temporal-dcha	9.06	8.98	16.13	10.15	6.03	2.58	1.66
	Frontal	5.61	5.04	5.44	4.23	3.85	2.37	1.78

Tabla 1. SNR medio en cada condición, zona y banda de frecuencia.

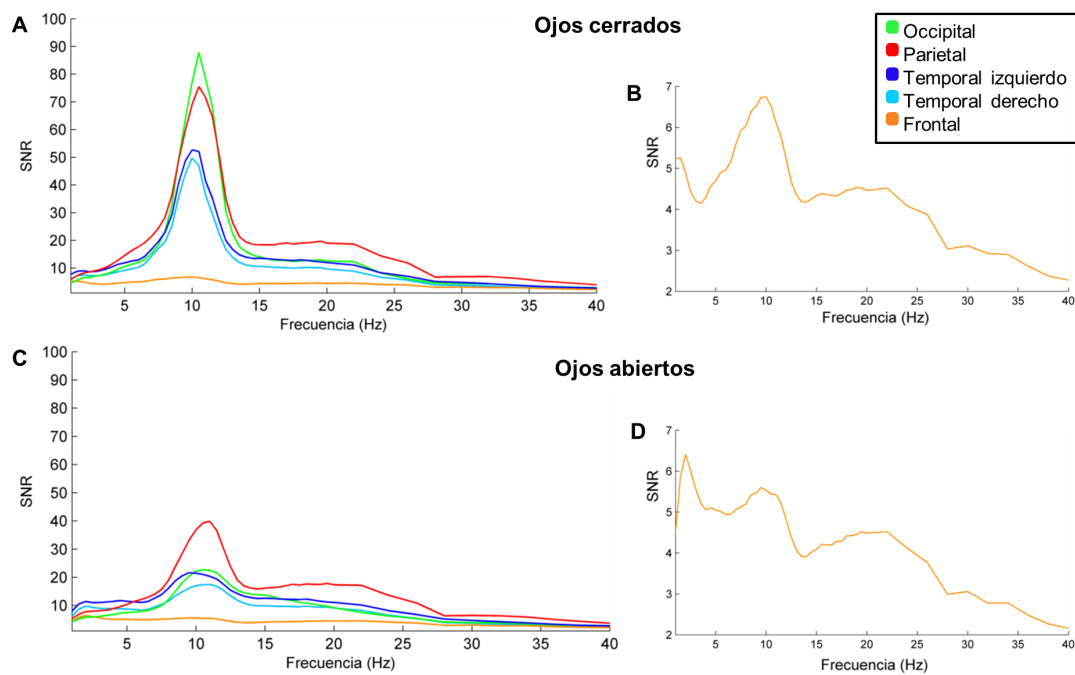


Figura 5. Media de SNR en todos los registros en función de la frecuencia promediado para cada zona. (A) Representación espectral de la señal MEG durante ojos cerrados, (B) Ampliación de escala del eje-y de la representación espectral de la zona frontal durante ojos cerrados, (C) Representación espectral de la señal MEG durante ojos abiertos, (D) Ampliación de escala del eje-y de la representación espectral de la zona frontal durante ojos abiertos.

En líneas generales, la SNR fue menor en las bandas de baja y alta frecuencia y alcanzó valores máximos en la banda de frecuencia α (SNR=65.31). Globalmente, conforme nos alejamos de la banda de frecuencia α , disminuye la SNR, alcanzando los valores más bajos en γ -2 (SNR=1.66). Este patrón de variación de la SNR a través de las bandas de frecuencia se encontró en todas las zonas del casco.

En conjunto, la condición de *resting* con los ojos cerrados obtuvo mayores valores medios de SNR, no obstante en la Figura 5 se puede observar la sensibilidad de la potencia de la zona occipital a la condición, ya que la media de SNR desciende considerablemente cuando los sujetos abren los ojos. Dado el descenso de la SNR en la zona occipital con los ojos abiertos, los mayores valores de SNR en la banda de frecuencia α se alcanzaron en la zona parietal. Para terminar de analizar la distribución de la SNR, en la Figura 6 se puede observar que los sensores frontales fueron los que obtuvieron menores valores de SNR a través de todas las bandas de frecuencia.

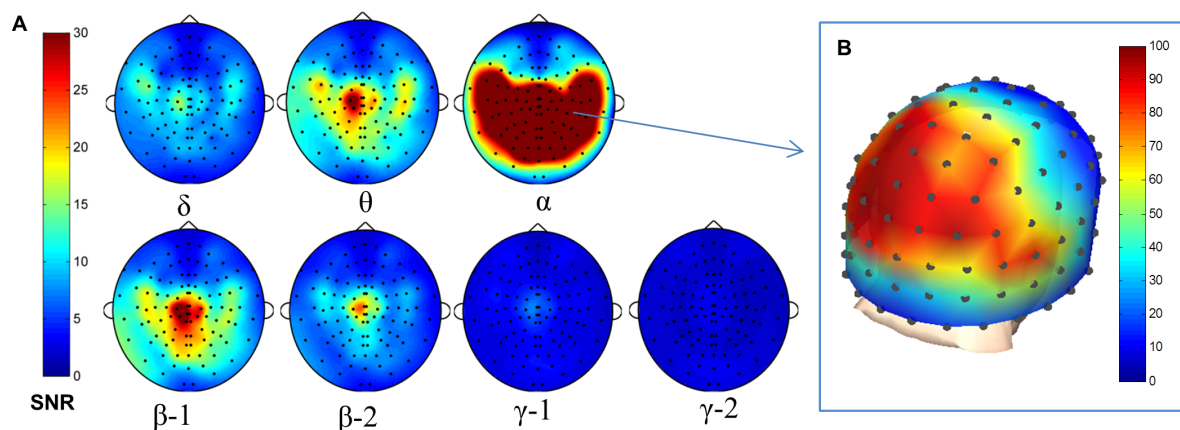


Figura 6. Distribución de la señal/ruido (SNR) en el espacio de sensores en *resting state* con los ojos cerrados. (A) Distribución de la SNR en el espacio de sensores a través de todas las bandas de frecuencia con los ojos cerrados, (B) Ampliación de la escala de la distribución de la SNR en banda α .

4.2. Estabilidad para cada condición, zona y banda

Los resultados del análisis de la estabilidad de la potencia espectral derivados de los registros MEG en *resting state* tanto en ojos abiertos como cerrados y la cámara vacía agrupados en zonas se muestran en la Tabla 2. El coeficiente de correlación intraclase de la potencia media en *resting state* estadísticamente significativo se sitúa en un rango de 0.58 a 0.96 y, como se esperaba, la potencia de la señal de la cámara vacía obtuvo valores de ICC cercanos a cero no significativos. A modo de ejemplo, para mostrar la estabilidad de la señal en *resting* y en la cámara vacía, se ha representado en la Figura 7 la potencia espectral en banda α y zona occipital de cada sujeto en las tres sesiones de registro tanto los ojos cerrados frente a la potencia con la cámara vacía. Como se puede observar la dispersión

intrasujeto es menor que la dispersión intersujeto en *resting*, mientras que con la cámara vacía, donde los valores de ICC no resultaron significativos, la dispersión intrasujeto (el ruido en la misma sesión de dicho sujeto) es similar a la dispersión intersujeto.

Condición	Zona	Bandas de frecuencia						
		δ	θ	α	β -1	β -2	γ -1	γ -2
Cámara vacía	Occipital	0.35	0.23	0.09	0.10	0.00	0.20	0.26
	Parietal	-0.15	-0.12	0.04	0.23	0.43	-0.05	0.11
	Temporal-izda	0.14	0.09	0.07	0.21	0.11	0.24	0.23
	Temporal-dcha	0.33	0.23	0.17	0.14	0.00	0.23	0.36
	Frontal	0.00	0.00	0.10	0.20	0.16	0.06	0.09
Ojos cerrados	Occipital	0.77*	0.79*	0.96*	0.89*	0.91*	0.60*	0.35
	Parietal	0.30	0.65*	0.86*	0.61*	0.66*	0.39	0.30
	Temporal-izda	0.59*	0.79*	0.94*	0.73*	0.77*	0.51	0.07
	Temporal-dcha	0.58*	0.79*	0.97*	0.68*	0.74*	0.47	0.37
	Frontal	0.35	0.49	0.80*	0.61*	0.75*	0.45	0.20
Ojos abiertos	Occipital	0.75*	0.49	0.68*	0.79*	0.70*	0.60*	0.57
	Parietal	0.57	0.63*	0.71*	0.72*	0.81*	0.60*	0.47
	Temporal-izda	0.50	0.59*	0.80*	0.68*	0.81*	0.56	0.34
	Temporal-dcha	0.48	0.60*	0.84*	0.80*	0.83*	0.63*	0.43
	Frontal	0.26	0.43	0.73*	0.61*	0.70*	0.29	0.06

Tabla 2. Valores de ICC para la potencia media en cada condición, zona y banda de frecuencia. Sombreado * $p < 0.05$ (corrección por Bonferroni).

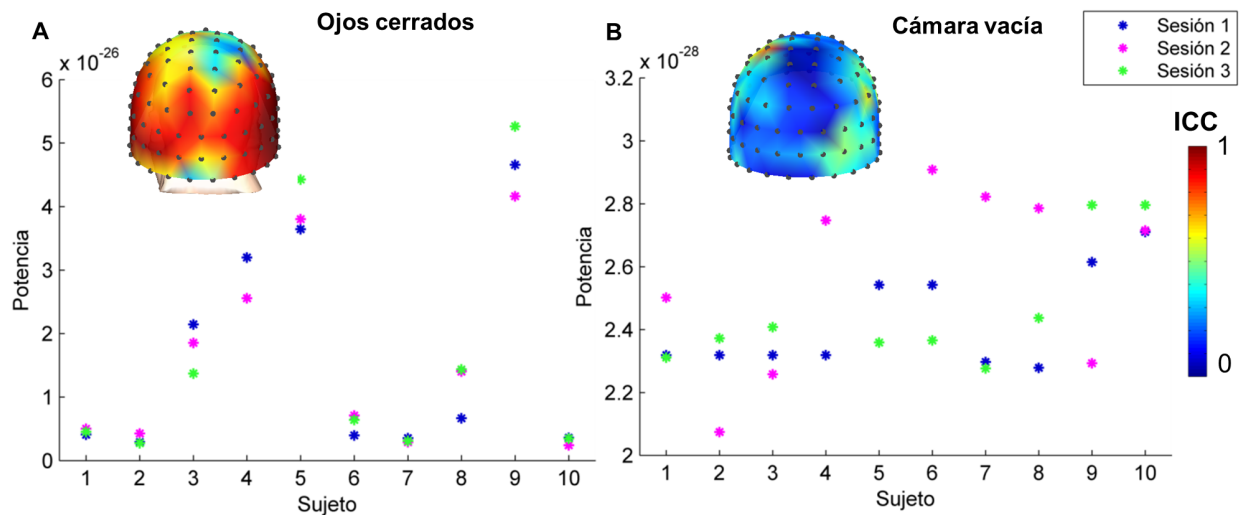


Figura 7. Diagrama de dispersión de la potencia espectral en banda α y zona occipital en las tres sesiones de registro con los ojos cerrados y la cámara vacía. Cada diagrama se acompaña de la distribución de los valores de ICC en el espacio de sensores para esta zona y banda. (A) Dispersión de la potencia en banda α y zona occipital para cada sujeto en las tres sesiones de registro en *resting state* con los ojos abiertos (ICC=0.96, $p=3.9e-13$) y (B) con la cámara vacía (ICC=0.09, $p=0.30$). El eje-y aparece ajustado a los valores de potencia de cada condición.

Ambas condiciones de *resting state* obtuvieron valores significativos de ICC en todas las bandas de frecuencia excepto γ -2 y, aunque no en todos los casos, los valores de ICC eran más bajos cuando los sujetos tuvieron los ojos abiertos. Este cambio tuvo mayor impacto en

banda α , no sólo en la magnitud de ICC sino también en su nivel de significación, tomando valores en la zona occipital de $p=3.9 \cdot 10^{-13}$ (ICC= 0.96) con ojos cerrados y de $p=1.6 \cdot 10^{-4}$ (ICC= 0.68) con ojos abiertos.

La estabilidad de la potencia espectral varía a través de las bandas de frecuencia y las zonas (Figura 8 y Tabla 2). La banda de frecuencia más estable fue α , especialmente en la zona occipital (ICC=0.96, $p=3.9 \cdot 10^{-13}$), temporal izquierda (ICC=0.94, $p=3.2 \cdot 10^{-11}$) y derecha (ICC=0.97, $p=1.9 \cdot 10^{-14}$) con ojos cerrados; además esta última zona del casco obtuvo los mayores valores de ICC con los ojos abiertos (α , ICC=0.80, $p=3.9 \cdot 10^{-7}$; β -2, ICC=0.83, $p=9.9 \cdot 10^{-7}$).

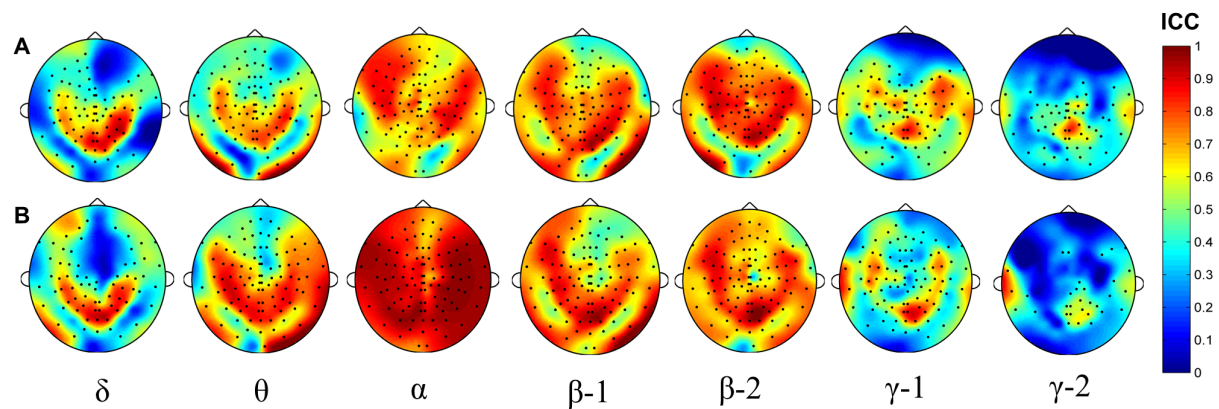


Figura 8. Distribución de los valores de ICC en el espacio de sensores en todas las bandas de frecuencia en *resting state* con (A) los ojos abiertos y (B) los ojos cerrados. Los sensores estadísticamente significativos ($p < 0.05$) se han representado con un punto.

Las bandas de frecuencia que mostraron un patrón más variable con respecto a las cinco zonas de interés fueron las frecuencias bajas (δ y θ) y altas (γ), ya que las bandas de baja frecuencia resultaron estadísticamente significativas en más zonas (occipital y temporales) con los ojos cerrados, mientras que bandas de alta frecuencia como γ -1 fueron estables en mayor cantidad de sensores (occipital, parietal y temporal) bajo la condición de ojos abiertos.

4.3. Relación del coeficiente de correlación intraclase con la señal/ruido

En la Figura 9 y Figura 10 se puede observar cómo varía la magnitud de ICC junto con la SNR por zonas para cada una de las bandas de frecuencia tanto con los ojos abiertos como cerrados. Considerando el conjunto de los datos, el ICC parece mostrar cierta tendencia a disminuir conforme disminuye la relación señal/ruido. Esta tendencia se puede observar tanto en la zona frontal como en las bandas de baja y alta frecuencia (δ y γ), ya que, tal y como revelaron los resultados de los apartados 4.1 y 4.2, fueron la zona y las bandas que obtuvieron menor SNR e ICC. No obstante, la SNR parece tener un efecto parcial sobre la estabilidad de la potencia. Tomando como ejemplo una frecuencia representativa de este

efecto, en β -2, la SNR media está entre 3.8 y 12.8 en ojos cerrados, con valores similares en ojos abiertos, y aun así se encontraron valores altos y significativos en todas las zonas. Llamativamente, en esta misma banda, la zona frontal registra una SNR muy baja (SNR=3.85) y el ICC, además de ser estadísticamente significativo, alcanza el valor de 0.70. Por otro lado, cuando se exploró la SNR en banda δ , se obtuvieron resultados similares a β -2 y sin embargo, la estabilidad fue menor, y resultó estadísticamente significativa en menos zonas del casco.

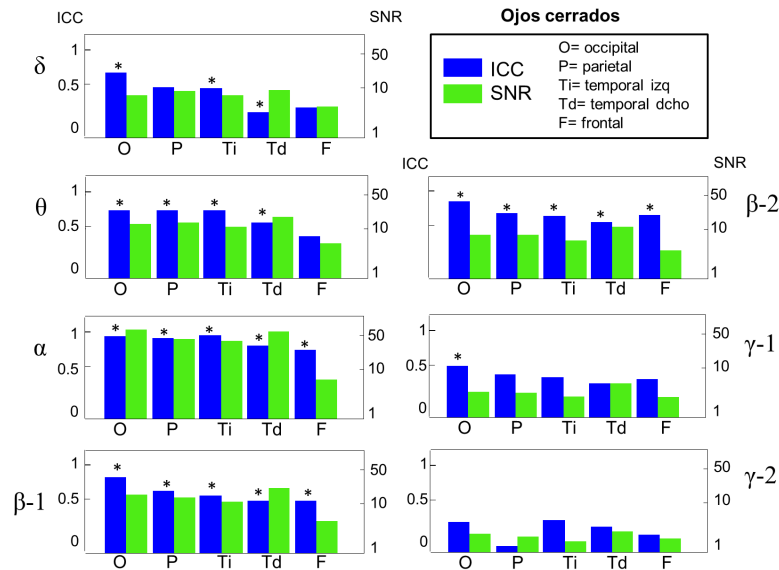


Figura 9. ICC y SNR para las cinco zonas del casco a través de las siete bandas de frecuencia con los ojos cerrados. Asteriscos denotan ICC significativo ($p < 0.05$, corrección por Bonferroni)

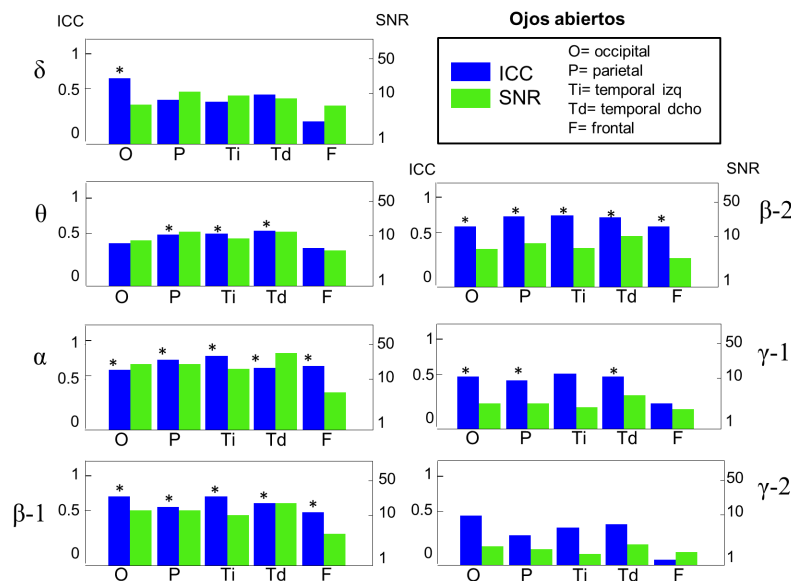


Figura 10. ICC y SNR para las cinco zonas del casco a través de las siete bandas de frecuencia con los ojos abiertos. Asteriscos denotan ICC significativo ($p < 0.05$, corrección por Bonferroni).

5. Discusión

El objetivo de este trabajo es explorar la estabilidad de las medidas espectrales con MEG en *resting state* con ojos abiertos y cerrados para aportar evidencia empírica sobre la fiabilidad test-retest o reproducibilidad de estas medidas. Para alcanzar este objetivo se calculó el coeficiente de correlación intraclase del espectro de potencia extraído a partir de 3 registros MEG por sujeto con un intervalo de 7 días, además de la señal de la cámara vacía con la que se calculó la relación señal/ruido de cada uno de los registros.

En conjunto, las medidas espectrales derivadas de los registros MEG en *resting* han mostrado alta estabilidad en el tiempo (ICC=0.58–0.96) sobre todo en banda α , β y θ , por lo tanto, pueden considerarse medidas fiables y reproducibles. Ésta no es la primera vez que se aporta evidencia sobre la estabilidad del espectro de potencia a partir de registros electrofisiológicos, ya que existe un amplio grupo de trabajos con EEG tanto en *resting state* como en diferentes tipos de tareas que han demostrado la fiabilidad de la potencia espectral. Sin embargo, nunca antes se había analizado la fiabilidad de estas medidas con MEG, ni tampoco se había incluido la relación señal/ruido en los estudios previos de estabilidad en EEG o MEG. Por tanto, este estudio define por primera vez la fiabilidad de la potencia espectral en MEG y lo hace de una forma más precisa que en estudios anteriores, ya que contempla los cambios en la intensidad de la señal que pueden afectar a la fiabilidad de cualquier medida.

Uno de los principales hallazgos del presente trabajo es que los ritmos α y β , seguidos por θ son muy estables en *resting state* a través de casi todas las zonas del casco. Estos resultados no son sorprendentes a la vista de los resultados de investigaciones anteriores con EEG, y era lo que se esperaba dado que ambas técnicas comparten una base electrofisiológica. Ambas técnicas tienen alta resolución temporal y permiten registrar al milisegundo la dinámica de la actividad cerebral. En la mayoría de las investigaciones anteriores, en condición de *resting state*, estas tres bandas de frecuencia son altamente estables, con valores máximos en la banda de frecuencia α (Gasser et al., 1985; Kondacs y Szabó, 1999; McEvoy et al., 2000; Deuker et al., 2009). Otros estudios, realizados con ancianos, han encontrado la máxima estabilidad en la banda de frecuencia θ . Con respecto a este ritmo, nuestros resultados con adultos jóvenes, revelan un ritmo θ ligeramente menos estable (ICC=0.59-0.79) que en la mayoría de los estudios previos. Con respecto a β , se han alcanzado valores de estabilidad similares a los de α (Kondacs y Szabó, 1999; Gudmundsson et al., 2007) incluso con los ojos abiertos, mientras que en otros estudios realizados con niños, β parece ser menos estable (Gasser et al., 1985). Dada la

heterogeneidad de resultados cuando se observan diferentes grupos, es necesario llevar a cabo investigaciones de la estabilidad de los ritmos cerebrales desde una perspectiva evolutiva que contemple tanto el desarrollo como el envejecimiento normal, para poder monitorizar trayectorias evolutivas que indiquen posibles procesos patológicos y realizar un diagnóstico precoz.

La banda de frecuencia menos estable en nuestro estudio fue γ -1 y γ -2, seguida de δ . En relación a esta última, nuestros resultados aportan evidencia adicional con MEG al acuerdo que parece existir con respecto a la escasa estabilidad de la banda δ con EEG (Gasser et al., 1985; Pollock et al., 1991; Kondacs y Szabó, 1999; Gudmundsson et al., 2007; Jin et al., 2011). No obstante, cabe destacar que la banda menos estable fue γ 1 y 2, y aunque los datos previos sobre estas bandas de frecuencia eran escasos, siguen la línea de Gudmundsson et al. (2007) con EEG ya que también obtuvieron los menores valores de ICC en las bandas de frecuencia más rápidas (γ) y más lentas (δ). Por otro lado, la evidencia anterior sobre la fiabilidad en MEG sólo está disponible para medidas de conectividad funcional. Deuker et al. (2009) hallaron los mayores valores de estabilidad en α , pero al contrario que en nuestros resultados, también resultó muy estable la banda δ . Jin et al. (2011) no evaluaron la banda δ , y aunque sus valores son significativamente menores a los nuestros se observó una tendencia similar, es decir valores máximos en α y mínimos en γ . Sus valores podrían ser más bajos porque utilizaron medidas a nivel de nodo cuando las redes en *resting state* parecen ser redes ampliamente distribuidas (Deuker et al., 2009; Honey et al., 2009). Conviene tomar la comparación de estos resultados con cautela ya que las medidas de conectividad funcional no tendría por qué estar directamente relacionadas con la potencia espectral. La potencia evalúa la cantidad de energía o sincronización en una banda de frecuencia, mientras que la conectividad estima la dependencia temporal de los patrones de activación entre regiones.

Las bandas de frecuencia α y θ , son bandas que se han relacionado con el procesamiento global y la coordinación de poblaciones neuronales distribuidas, mientras que β y sobre todo γ se ha relacionado con el procesamiento local (Knyazev, 2012). Por lo tanto, la estabilidad de α y θ indica que el tipo de procesamiento que se lleva a cabo durante el *resting* es global y estarán implicadas redes neuronales distribuidas. Es razonable pensar que γ no es una banda de frecuencia estable en *resting state*, porque estas oscilaciones surgen para el procesamiento cognitivo de alto nivel (Bartos et al., 2007) como en memoria operativa o la codificación y recuperación a largo plazo (Jensen et al., 2007), de hecho los estudios de fiabilidad realizados con tarea así lo indican (Deuker et al., 2009). Aunque el procesamiento

en *resting* parece ser preponderantemente global, la alta estabilidad de β y γ -1 con los ojos abiertos podrían indicar que existe cierto procesamiento local que puede ser evaluado mediante medidas espectrales, igual que se ha encontrado en MEG con medidas de conectividad funcional (Jin et al., 2011).

Tanto el EEG como la MEG tienen muy buena resolución temporal (ms), sin embargo la MEG posee mayor resolución espacial porque los campos magnéticos se ven menos afectados al atravesar el cráneo, las meninges y el cuero cabelludo. Por esta razón, nuestros resultados permiten un acercamiento más preciso a la topografía de la estabilidad de los ritmos cerebrales. Según los resultados obtenidos, la estabilidad sigue un patrón postero-anterior: la zona occipital es la más estable, y va disminuyendo hasta la zona frontal que es la menos estable a través de todas las bandas de frecuencia. Este patrón de distribución sigue los resultados de McEvoy et al. (2000) y Gudmundsson et al. (2007) que evaluaron la fiabilidad con mayor número de sensores que los estudios que encontraron el patrón inverso (Fingelkurts et al., 2006). Estos últimos estudios, relacionaron la mayor estabilidad de la zona frontal con procesos de introspección y de representación, no obstante, aunque nuestros resultados sobre la zona frontal pueden estar afectados por una menor SNR, cabe destacar dos cuestiones: en primer lugar que la región frontal está relacionada con procesos *top-down* y de control cognitivo, y en segundo lugar, que la condición de *resting state* es una condición menos controlada y constreñida en la que al sujeto no se le demanda ningún tipo de procesamiento dirigido, por tanto aunque pueden estar teniendo lugar procesos de introspección y representación, éstos no tendrían por qué estar dirigidos fundamentalmente por regiones frontales. De hecho, la investigación actual sobre la DMN también relaciona los procesos de introspección, autorreferencia y simulación mental (Buckner, 2013), pero incluye también regiones temporales, parietales y occipitales (de Pasquale et al., 2010), ya que es difícil asumir, a la luz de la neurociencia cognitiva actual que funciones tan complejas estén tan localizadas. Tal y como se detalló en la Introducción las bandas de frecuencia de α , θ (de Pasquale et al., 2010) y β (Mantini et al., 2007) parece ajustarse con las regiones activas en la DMN cuando se utilizan estudios duales con RMf y MEG o EEG. Nuestros resultados sobre la estabilidad en potencia de estas tres bandas de frecuencia, podría indicar que la DMN también podría ser estable en el tiempo, no obstante se requieren nuevas investigaciones que incluyan la reconstrucción de fuentes para contrastar esta hipótesis.

Muchos investigadores se han preguntado si algunas de las variaciones en la estabilidad como por ejemplo el descenso con los ojos abiertos (Deuker et al., 2009) o en banda δ (Gasser et al., 1985; Pollock et al., 1991) se deben a la presencia de ruido o artefactos en la

señal. El segundo de los hallazgos principales de este estudio es que el ruido de dentro de la cámara magnéticamente aislada afecta sólo parcialmente a las medidas de estabilidad de la potencia espectral. En un principio, la tendencia parece apuntar que cuanto mayor es la SNR mayores son los valores de fiabilidad de la potencia espectral; sin embargo, el efecto de la SNR es parcial, porque tal y como se puede observar en α , a pesar de que la SNR desciende el doble en la condición de ojos abiertos con respecto a ojos cerrados, la disminución de los valores de ICC es muy leve y continúan siendo altos (ICC=0.68-0.84). Cuando se examinan minuciosamente los resultados, se observa que cuando la potencia espectral es consistente en el tiempo, bastan valores moderados de SNR para que la medida de estabilidad (ICC) sea alta. Algunos ejemplos llamativos de este efecto se dan en β -2 e incluso algunas zonas en γ -1, que son estables en *resting* a pesar de tener baja o moderada SNR. No obstante, la baja estabilidad en banda γ -1 y 2, así como de la zona frontal puede estar provocada por la menor intensidad de la señal recogida por el sistema MEG.

Aunque algunos autores no han encontrado diferencias en la reproducibilidad de medidas absolutas y relativas (Gudmundsson et al., 2007), otros autores critican el uso de medidas relativas, ya que al normalizar por la potencia media se puede enmascarar la estabilidad de algunas bandas y zonas (Pollock et al., 1991). En el presente estudio por ejemplo, se podría atribuir la estabilidad en frecuencias y zonas con baja SNR a un enmascaramiento producido por la intensidad y estabilidad de la banda de frecuencia alfa. Por esta razón, este estudio se realizó con medidas absolutas de la potencia espectral, permitiendo una interpretación directa de los datos. En conclusión, si la SNR afecta moderadamente a los valores de estabilidad, el presente estudio permite apuntar, al contrario que otros autores (Gasser et al., 1985; Pollock et al., 1991; Deuker et al., 2009), que si la estabilidad en *resting* varía se deberá a otros factores diferentes al parpadeo en ojos abiertos, ya que las épocas con parpadeo fueron eliminadas de la señal, o a los artefactos de la señal en la cámara magnéticamente aislada. Por tanto el descenso de la estabilidad con los ojos abiertos puede deberse, tal y como han indicado otros autores, a que se trata de una estimulación visual no específica (Jin et al., 2011) y al bloqueo de α que puede dejar de inhibir algunas regiones cerebrales (Roux y Uhlhaas, 2014). De hecho, llamativamente γ -1 es estable en más regiones del casco bajo la condición de ojos abiertos, lo que podría estar indicando algún tipo de procesamiento que no se produce bajo la inhibición que proporciona α con los ojos cerrados.

¿Qué significado funcional tiene que la potencia en *resting state* sea estable en el tiempo? El *resting state* se ha descrito como una condición descontrolada del cerebro, frente a la

situación dirigida a un objetivo o en la que se requiere realizar una tarea. De hecho, los estudios previos mostraban mayor estabilidad de las medidas durante la tarea que durante el *resting* porque la tarea dirige hacia una configuración concreta del cerebro mientras que en *resting* esto no ocurre. Una de las explicaciones que se han dado a la estabilidad del *resting* está relacionada con los ritmos α , β y θ , que son oscilaciones de baja y media frecuencia que parecen estar relacionadas con la conectividad estructural (Deuker et al., 2009; Honey et al., 2009). Por último, siguiendo a Buzsáki (2006) si la representación del ambiente nos permite adaptarnos al incorporar a nuestros patrones internos la modulación aportada por la experiencia, la estabilidad del *resting* estaría relacionada con el mantenimiento de unas redes coherentes tras la integración adaptativa de la nueva experiencia al sistema cognitivo. De esta forma, se explicaría que en condiciones patológicas, las redes en *resting state* mostraran patrones inestables por una reorganización defectuosa de las redes.

No existe por el momento, evidencia de la estabilidad de las medidas espectrales en tareas con MEG, aunque sí se ha documentado con EEG y con medidas de conectividad funcional en MEG. De cara a futuros estudios sería relevante evaluar la potencia con MEG en tareas motoras, sensoriales o cognitivas; así como observar si la estabilidad en la ejecución de una tarea influye de alguna forma en la dinámica temporal de las redes en *resting state*.

Una de las posibles limitaciones de esta investigación es que se ha llevado a cabo teniendo en cuenta sólo los magnetómetros. Tanto en la investigación básica como en la clínica existen estudios que usan magnetómetros, gradiómetros o ambos, por tanto cabe preguntarse si el uso de uno u otro tipo de sensores puede afectar a la fiabilidad de las medidas. De la misma manera, los resultados de esta investigación están limitados al espacio de sensores, por esta razón, es necesario llevar a cabo estudios que incluyan la reconstrucción de las fuentes y estimar el origen de la actividad cerebral para poder relacionar estos resultados de forma más robusta con las redes descritas en *resting state* como la DMN.

La última nota metodológica se refiere a la muestra, ya que, a pesar disponer de un diseño robusto al haber realizado tres medidas sobre 10 sujetos, se trataba de adultos jóvenes y sanos que podrían no constituir una muestra representativa de la población. Investigaciones futuras deberían utilizar muestras mayores e ir encaminadas a observar la estabilidad de las redes sobre ancianos y niños sanos para observar el desarrollo de esta estabilidad, así como en condiciones patológicas para poder monitorizar los cambios durante la enfermedad. Sería de gran interés clínico correlacionar esta estabilidad del *resting* en MEG

con la ejecución en tareas y test neuropsicológicos, la respuesta a los tratamientos, estudios genéticos, así como con la integridad y los cambios en la red anatómica.

6. Conclusiones

En la última década se han descrito patrones de actividad cerebral registrada con MEG en *resting state* relacionados con el envejecimiento, enfermedades neurodegenerativas y psiquiátricas, el uso de fármacos, etc. Por esta razón, la cuestión sobre cómo de fiables son las medidas derivadas de las señales MEG tiene gran importancia y alcance.

El objetivo de este estudio es explorar la estabilidad del espectro de potencia en *resting state* con los ojos abiertos y cerrados a partir de las señales MEG. A partir de los datos de una muestra de 10 adultos sanos se puede concluir que las medidas espectrales con MEG son fiables porque han mostrado estabilidad en el tiempo a través de tres sesiones con un intervalo test-retest de 7 días. A pesar de tratarse de una condición experimental menos delimitada y restringida que la ejecución de una tarea, ambas condiciones de *resting state* fueron estables, aunque ligeramente inferiores en la condición de ojos abiertos. Siguiendo la hipótesis propuesta los resultados de fiabilidad fueron altos, es decir, la variabilidad intrasujeto fue menor que la variabilidad intersujeto (ICC= 0.58–0.96). Además, tal y como se esperaba, la señal de la cámara vacía, es decir el ruido ambiental de la habitación magnéticamente aislada, no fue estable. Por lo tanto, el presente estudio consolida la idea de que la actividad espontánea del cerebro en *resting*, es decir, en ausencia de tarea, al igual que la actividad evocada, presenta un patrón coherente y estable que parece estar implicado en el funcionamiento cognitivo, y no debería tratarse como un tipo de “ruido fisiológico” o “desconexión” del sistema.

La estabilidad de los ritmos cerebrales α , β y θ es mayor que la de los ritmos γ y δ , lo que parece indicar que el procesamiento en *resting state* es fundamentalmente de tipo global e implica amplias regiones cerebrales. Además, las propiedades de la estabilidad en estas bandas de baja y media frecuencia podrían atribuirse a que son oscilaciones fuertemente relacionadas con la conectividad estructural. La potencia en estas bandas de frecuencia en *resting* se ha relacionado previamente con las estructuras implicadas en la *Default Mode Network*, lo que podría apuntar que, en sujetos sanos, esta red es estable en el tiempo. Por lo tanto futuras investigaciones podrían explorar si las alteraciones del *resting state* con MEG, es decir los cambios funcionales, por ejemplo en la DMN preceden a los cambios estructurales que se observan en algunas patologías con la Enfermedad de Alzheimer o el autismo.

La distribución de la estabilidad siguió un patrón postero-anterior: obtuvo valores máximos en la zona occipital y fue disminuyendo hasta la zona frontal, que fue la menos estable a través de todas las bandas de frecuencia. Este patrón predominó en la condición de ojos cerrados porque α sesga la activación hacia zonas posteriores. Por esta razón, también es probable que el descenso de la estabilidad con los ojos abiertos se deba al bloqueo de α y la posible desaparición de la inhibición de algunas regiones cerebrales, además de que supone una condición con estimulación visual no específica.

Por último, aunque la fiabilidad es mayor con mayores valores de la relación señal/ruido, la intensidad de la señal afecta sólo parcialmente a la estabilidad, porque se ha demostrado que si un ritmo cerebral es estable –como se observó en β -2– obtiene valores de fiabilidad altos incluso con moderada relación señal/ruido. No obstante, la baja estabilidad hallada en los sensores frontales y en la banda γ -1 y 2 pueden estar provocados por la baja intensidad de la señal.

En consecuencia, el espectro de potencia en MEG puede ser utilizado como una medida fiable de la actividad cerebral en *resting state* que permite atribuir los cambios producidos al efecto de un tratamiento farmacológico, un entrenamiento/rehabilitación neuropsicológica o una enfermedad degenerativa. Serían medidas útiles y fiables en la administración de fármacos en comparación con el placebo a través de varias medidas del mismo sujeto o en la evaluación de los cambios en el tiempo asociados a un proceso patológico como una enfermedad degenerativa. A la luz de nuestros resultados, se recomienda observar fundamentalmente la potencia de las bandas α , β y θ y tomar con cautela las medidas en banda δ con los ojos abiertos, así como las derivadas de los sensores frontales en las altas (γ) y bajas (δ) frecuencias. Por último, si un estudio necesitara tener en cuenta la banda de frecuencia γ en *resting*, se recomienda centrarse en γ -1 y comprobar la relación señal/ruido ya que la estabilidad podría estar sesgada por la baja intensidad de la señal.

Referencias

- Akam T, Kullmann DM (2014) Oscillatory multiplexing of population codes for selective communication in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 15:111–122.
- Bartos M, Vida I, Jonas P (2007) Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat Rev Neurosci* 8:45–56.
- Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M (2001) Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol* 39:241–248.
- Becker JT, Cuesta P, Fabrizio M, Sudre G, Vergis EN, Douaihy A, Bajo R, Schubert A, Lopez OL, Parkkonen L, Maestu F, Bagic A (2012) Brain structural and functional recovery following initiation of combination antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 18:423–427.
- Biswal BB (2012) Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage* 62:938–944.
- Buckner R (2013) The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues Clin Neurosci*:351–358.
- Burgess A, Gruzelier J (1993) Individual reliability of amplitude distribution in topographical mapping of EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 86:219–223.
- Buzsáki G (2006) *Rhythms of the Brain*. Oxford University Press.
- Buzsáki G, Anastassiou C, Koch C (2012) The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci* 13:407–420.
- Buzsáki G, Draguhn A (2004) Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 304:1926–1929.
- Buzsáki G, Wang XJ (2012) Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci* 35:203–225.
- Carretié L (2001) *Psicofisiología*. Madrid: Pirámide.
- Castellanos NP, Leyva I, Buldú JM, Bajo R, Paúl N, Cuesta P, Ordóñez VE, Pascua CL, Boccaletti S, Maestú F, del-Pozo F (2011) Principles of recovery from traumatic brain injury: reorganization of functional networks. *Neuroimage* 55:1189–1199.
- Cavanagh JF, Frank MJ (2014) Frontal theta as a mechanism for cognitive control. *Trends Cogn Sci*:1–8.

- De Pasquale F, Della Penna S, Snyder AZ, Lewis C, Mantini D, Marzetti L, Belardinelli P, Ciancetta L, Pizzella V, Romani GL, Corbetta M (2010) Temporal dynamics of spontaneous MEG activity in brain networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:6040–6045.
- Deuker L, Bullmore ET, Smith M, Christensen S, Nathan PJ, Rockstroh B, Bassett DS (2009) Reproducibility of graph metrics of human brain functional networks. *Neuroimage* 47:1460–1468.
- Fehr T, Kissler J, Moratti S, Wienbruch C, Rockstroh B, Elbert T (2001) Source distribution of neuromagnetic slow waves and MEG-delta activity in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 50:108–116.
- Fernández A, Hornero R, Mayo A, Poza J, Gil-Gregorio P, Ortiz T (2006) MEG spectral profile in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Clin Neurophysiol* 117:306–314.
- Fingelkurts A, Fingelkurts A, Ermolaev V, Kaplan A (2006) Stability, reliability and consistency of the compositions of brain oscillations. *Int J Psychophysiol* 59:116–126.
- Gasser T, Bächer P, Steinberg H, Bacher P (1985) Test-retest reliability of spectral parameters of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 60:312–319.
- Gudmundsson S, Runarsson TP, Sigurdsson S, Eiríksdóttir G, Johnsen K (2007) Reliability of quantitative EEG features. *Clin Neurophysiol* 118:2162–2171.
- Hansen P, Kringelbach M, Salmelin R (2010) MEG: An introduction to methods. Oxford.
- Honey CJ, Sporns O, Cammoun L, Gigandet X, Thiran JP, Meuli R, Hagmann P (2009) Predicting human resting-state functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:1–6.
- Jensen O, Kaiser J, Lachaux J-P (2007) Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci* 30:317–324.
- Jin S-H, Seol J, Kim JS, Chung CK (2011) How reliable are the functional connectivity networks of MEG in resting states? *J Neurophysiol* 106:2888–2895.
- Knyazev GG (2012) EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev* 36:677–695.
- Kondacs A, Szabó M (1999) Long-term intra-individual variability of the background EEG in normals. *Clin Neurophysiol* 110:1708–1716.
- Leonardi N, Richiardi J, Gschwind M, Simioni S, Annoni J-M, Schluep M, Vuilleumier P, Van De Ville D (2013) Principal components of functional connectivity: a new approach to study dynamic brain connectivity during rest. *Neuroimage* 83:937–950.

- Maestú F, Ríos M, Cabestrero R (2008) *Neuroimagen. Técnicas y procesos cognitivos*. Barcelona: Masson.
- Mantini D, Perrucci MG, Del Gratta C, Romani GL, Corbetta M (2007) Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104:13170–13175.
- McEvoy LK, Smith ME, Gevins A (2000) Test-retest reliability of cognitive EEG. *Clin Neurophysiol* 111:457–463.
- McGraw K, Wong S (1996) Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1(1):30–42.
- Oldfield RC (1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 9:97–113.
- Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JMM (2011) FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci* 2011:156869.
- Pollock VE, Schneider LS, Lyness SA (1991) Reliability of topographic quantitative EEG amplitude in healthy late-middle-aged and elderly subjects. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 79:20–26.
- Reitz C, Mayeux R (2014) Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. *Biochem Pharmacol* 88:640–651.
- Roux F, Uhlhaas PJ (2014) Working memory and neural oscillations: alpha-gamma versus theta-gamma codes for distinct WM information? *Trends Cogn Sci* 18:16–25.
- Sauseng P, Klimesch W (2008) What does phase information of oscillatory brain activity tell us about cognitive processes? *Neurosci Biobehav Rev* 32:1001–1013.
- Schnitzler A, Gross J (2005) Normal and pathological oscillatory communication in the brain. *Nat Rev Neurosci* 6:285–296.
- Smit D, Stam C (2008) Heritability of “small world” networks in the brain: A graph theoretical analysis of resting state EEG functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 29:1368–1378.
- Snyder AZ, Raichle ME (2012) A brief history of the resting state: the Washington University perspective. *Neuroimage* 62:902–910.
- Stam CJ (2010) Use of magnetoencephalography (MEG) to study functional brain networks in neurodegenerative disorders. *J Neurol Sci* 289:128–134.

- Stam CJ, van Cappellen van Walsum AM, Pijnenburg YAL, Berendse HW, de Munck JC, Scheltens P, van Dijk BW (2002) Generalized synchronization of MEG recordings in Alzheimer's Disease: evidence for involvement of the gamma band. *J Clin Neurophysiol* 19:562–574.
- Taulu S, Simola J (2006) Spatiotemporal signal space separation method for rejecting nearby interference in MEG measurements. *Phys Med Biol* 51:1759–1768.
- Telesford QK, Burdette JH, Laurienti PJ (2013) An exploration of graph metric reproducibility in complex brain networks. *Front Neurosci* 7:67.
- Tsiaras V, Simos PGP, Rezaie R, Sheth BR, Garyfallidis E, Castillo EM, Papanicolaou AC (2011) Extracting biomarkers of autism from MEG resting-state functional connectivity networks. *Comput Biol Med* 41:1166–1177.
- Van Beijsterveldt CEM, Van Baal GCM (2002) Twin and family studies of the human electroencephalogram: A review and a meta-analysis. *Biol Psychol* 61:111–138.
- Verdoorn TA, McCarten JR, Arciniegas DB, Golden R, Moldauer L, Georgopoulos A, Lewis S, Cassano M, Hemmy L, Orr W, Rojas DC (2011) Evaluation and tracking of Alzheimer's disease severity using resting-state magnetoencephalography. *J Alzheimers Dis* 26 Suppl 3:239–255.
- Wang XX (2010) Neurophysiological and computational principles of cortical rhythms in cognition. *Physiol Rev* 90:1195–1268.
- Weir JPJ (2005) Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the SEM. *J Strength Cond Res* 19:231–240.
- Zamrini E, Maestu F, Pekkonen E (2011) Magnetoencephalography as a putative biomarker for Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2011:280289.